Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

Relatif à la proposition d'une méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances toxiques sur la reproduction et le développement

Saisine Afsset n° 2003/AS03

Les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) sont des indices permettant d'établir une relation qualitative, voire quantitative, entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'homme. Elles sont spécifiques d'une substance, d'une durée d'exposition et d'une voie d'exposition. Leur construction diffère en fonction de l'hypothèse formulée ou des données acquises sur les mécanismes d'action toxique de la substance : on parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour cet organisme. Ces dernières substances sont, pour l'essentiel, des substances génotoxiques pouvant avoir des effets cancérogènes, ou dans certains cas reprotoxiques.
Les VTR à seuil s'expriment comme des doses ou concentrations journalières admissibles ou des doses ou concentrations de référence. Compte tenu de leur construction, ces valeurs correspondent à une estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste. Les VTR sans seuil s'expriment généralement comme des excès de risque unitaire. Il s'agit de la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu contracte une pathologie (souvent un cancer) s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance.
L'élaboration de ces VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives. Elles sont une étape clé de la démarche d'évaluation des risques sanitaires et sont également la base d'actions correctives par les gestionnaires de risque, comme la proposition de valeurs guides ou de normes.

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement, notamment en mobilisant l'expertise scientifique et technique nécessaire à l'évaluation du risque. La qualité de cette expertise nécessite la production continue de connaissances et de méthodologies recouvrant de nombreux champs de compétences scientifiques. Le développement d'outils permettant de mieux évaluer les risques sanitaires des substances chimiques ou biologiques fait d'ailleurs partie des actions du Plan National Santé Environnement (PNSE) 2004-2008 (action n°21).

En accord avec le plan d'action préparé par la Direction Générale de la Santé (DGS) et annoncé lors du Comité national de sécurité sanitaire du 26 février 2003 sur les éthers de

253 Avenue du Général Leclerc - 94701 MAISONS-ALFORT CEDEX
☎ 01 56 29 19 30 - 🖷 01 43 96 37 67 - 🖱 http://www.afsset.fr

© Afsset

glycol, et avec l'action 21 du PNSE[1], l'Afsset s'est auto-saisie pour établir un programme national sur les VTR visant à la constitution d'une expertise française solide et partagée par les différentes instances compétentes. Conformément à la demande originelle du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France (CSHPF), et compte tenu des préoccupations nationales et internationales actuelles, le domaine des substances chimiques toxiques sur la reproduction et le développement embryofœtal présentes dans différents milieux de vie a été proposé en priorité.

L'Afsset a mis en place un groupe de travail inter établissements regroupant l'Ineris, l'INRS, l'Afssa, l'InVS, l'ENSP, le Cnam, l'Inserm, le CNRS, les CAP et l'UIC afin de proposer une méthode de référence pour la construction de VTR pour les substances toxiques sur la reproduction et le développement et d'identifier quelles pourraient être les substances prioritaires devant faire l'objet de la construction de telles VTR. Cette réflexion, qui s'inscrit dans un contexte européen, vise principalement à développer une analyse critique sur le choix et la construction de VTR pour les substances chimiques reprotoxiques les plus préoccupantes.

Le groupe de travail s'est réuni à 12 reprises entre 2004 et 2006. Il a rendu deux rapports d'expertise :

- Un rapport intitulé « Identification d'une liste de substances toxiques pour la reproduction et le développement, et proposition d'une méthode de hiérarchisation pour l'analyse des valeurs toxicologiques de référence » et présenté au Comité d'experts spécialisés (CES) « évaluation des risques liés aux substances chimiques » le 28 janvier 2005 ;
- Un rapport intitulé « Document de référence pour la construction d'une valeur toxicologique de référence fondée sur des effets reprotoxiques » et présenté au CES évaluation des risques liés aux substances chimiques le 29 septembre 2006 ;

L'identification d'une liste de substances potentiellement reprotoxiques et hiérarchisées en fonction des composantes du risque, c'est-à-dire en tenant compte des critères indirects de danger et d'exposition (estimée d'après leur mention dans les listes de priorités nationales ou internationales), a conduit à proposer une liste de 50 substances d'intérêt. Cette liste est jointe en annexe de l'avis.

Par ailleurs, dans le cadre du développement de la méthode de construction de VTR reprotoxiques, une phase pilote a été réalisée de manière à « tester » la méthodologie proposée par le groupe de travail sur quelques substances modèles. A cette fin, l'Agence a fait appel à différents organismes d'expertise pour construire, selon le document de référence du groupe de travail, les VTR reprotoxiques des substances suivantes :

- Toluène (INERIS)
- Ether éthylique de l'éthylène glycol ou EGEE (INERIS)
- Linuron (Vincent Nedellec Consultant)
- Benzyl butyl phtalate ou BBP (Vincent Nedellec Consultant)
- Nonylphenol (ESMISAB/UBO, Technopôle Brest-Iroise)
- Di-n-butyl-phtalate ou DBP (ESMISAB/UBO, Technopôle Brest-Iroise)

[1] Action 21 du PNSE : développer des outils pour mieux évaluer les risques sanitaires des substances chimiques ou biologiques ».

© Afsset

Les rapports correspondants à ces 6 substances (qui figurent parmi les 15 premières de la liste hiérarchisée décrite ci-dessus) sont détaillés dans les annexes du document de référence. L'élaboration de ces VTR avait pour objet de valider la méthode proposée, les valeurs obtenues n'ont donc pas fait l'objet d'un avis du CES.

Après discussions et modifications, le CES a approuvé les rapport finaux du groupe de travail lors de sa séance du 1er décembre 2006.

Après analyse des rapports du groupe de travail et de l'avis du CES, et considérant la méthode de construction des VTR, qui se développe selon les quatre étapes suivantes :

- Définition des différents effets spécifiques de la substance et choix de l'effet critique ;
- Choix d'une étude de bonne qualité scientifique, permettant généralement de définir une relation dose-réponse ;
- Identification d'une dose critique à partir des doses expérimentales et des données épidémiologiques ;
- Application de facteurs d'évaluation à la dose critique ;

L'Agence:

▪ **Adopte** le rapport dans sa version finale de décembre 2006, comme document de référence pour la construction de VTR fondées sur des effets reprotoxiques ;

▪ **Souhaite** que cette méthode soit :

- appliquée pour la construction des futures VTR ;
- généralisée à tous les types d'effets critiques liés aux substances chimiques.

▪ **Propose** une liste de substances reprotoxiques prioritaire telle que définie en annexe pour la construction de VTR, à laquelle l'éthanol pourrait être ajouté, celui-ci faisant l'objet d'une saisine en cours à l'Afsset ;

Pour ce faire, l'Agence **recommande** :

▪ de rassembler les informations générales, issues des méthodes de construction de VTR reprotoxiques et de VTR cancérogènes des groupes de travail de l'AFSSET, dans un document unique ;

▪ de promouvoir sa diffusion au niveau national et européen ;

▪ de prévoir les modalités d'accompagnement de la production de telles VTR et leur cadre d'utilisation, notamment par :

- la mise en place d'un processus d'élaboration avec l'identification du réseau d'experts et de partenaires qui seront mobilisés pour la construction de VTR reprotoxiques ;
- la mise en place d'un processus de validation des VTR produites ;
- la mise en place d'un processus régulier de révision des VTR produites ;

© Afsset

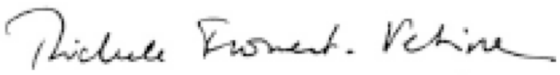
- la mise en place d'un système d'évaluation de leurs usages en favorisant les retours d'expérience ;
- une réflexion sur la codification et l'indexation de ces VTR, en particulier pour identifier leur origine, voie et durée d'exposition ;
- la mise en place d'un mode de diffusion et d'un accès adaptés, via les moyens de communications disponibles à l'AFSSET ;
- la publication d'un document à l'attention des usagers des VTR, sous forme de guide ou manuel d'utilisation, qui définit en particulier les conditions d'utilisation de ces VTR (domaine de validité, limites, interprétation) ;

- de promouvoir l'harmonisation des méthodes d'élaboration des VTR à l'échelle européenne ;

- de poursuivre les travaux par la construction de VTR reprotoxiques pour les substances d'intérêt ;

- de faire évoluer la méthode en fonction de l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques et en s'appuyant sur l'expérience acquise lors la construction des VTR, compte tenu des réflexions sur certains points critiques de la méthode de construction de VTR reprotoxiques.

Fait à Maisons-Alfort, le 16 avril 2007



Dr Michèle FROMENT-VEDRINE